

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

G-CSF製剤

フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「モチダ」
フィルグラスチムBS注150 μ gシリンジ「モチダ」
フィルグラスチムBS注300 μ gシリンジ「モチダ」

Filgrastim BS 75 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA
Filgrastim BS 150 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA
Filgrastim BS 300 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA

剤形	注射液
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	<p>フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「モチダ」: 1シリンジ(0.3mL)中 フィルグラスチム(遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続1]75μg含有</p> <p>フィルグラスチムBS注150μgシリンジ「モチダ」: 1シリンジ(0.6mL)中 フィルグラスチム(遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続1]150μg含有</p> <p>フィルグラスチムBS注300μgシリンジ「モチダ」: 1シリンジ(0.7mL)中 フィルグラスチム(遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続1]300μg含有</p>
一般名	<p>和名:フィルグラスチム(遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続1](JAN)</p> <p>洋名: Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 1](JAN)</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	<p>製造販売承認年月日:2012年11月21日</p> <p>薬価基準収載年月日:2013年 5月31日</p> <p>発売年月日:2013年 5月31日</p>
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	<p>製造販売元:持田製薬販売株式会社</p> <p>販売:持田製薬株式会社</p>
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	<p>持田製薬株式会社 くすり相談窓口</p> <p>TEL 0120-189-522 03-5229-3906</p> <p>FAX 03-5229-3955</p> <p>受付時間</p> <p>9:00~17:40(土・日、祝日、会社休日を除く)</p> <p>医療関係者向けホームページ</p> <p>https://www.mochida.co.jp/dis/index.html</p>

本IFは2021年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	9
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	10
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11
14. その他	11

V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	14
3. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	36
1. 血中濃度の推移・測定法	36
2. 薬物速度論的パラメータ	40
3. 吸収	41
4. 分布	41
5. 代謝	41
6. 排泄	42
7. トランスポーターに関する情報	42
8. 透析等による除去率	42
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
1. 警告内容とその理由	43
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	43
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	43
5. 慎重投与内容とその理由	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	44
7. 相互作用	46
8. 副作用	46
9. 高齢者への投与	49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
11. 小児等への投与	49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
13. 過量投与	50
14. 適用上の注意	50
15. その他の注意	50
16. その他	51

IX. 非臨床試験に関する項目	52
1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	52
X. 管理的事項に関する項目	55
1. 規制区分	55
2. 有効期間又は使用期限.....	55
3. 貯法・保存条件	55
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	55
5. 承認条件等.....	55
6. 包装.....	56
7. 容器の材質.....	56
8. 同一成分・同効薬.....	56
9. 国際誕生年月日	56
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
11. 薬価基準収載年月日	56
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	56
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
14. 再審査期間.....	57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
16. 各種コード.....	57
17. 保険給付上の注意.....	57
XI. 文献	58
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献.....	58
XII. 参考資料	59
1. 主な外国での発売状況.....	59
2. 海外における臨床支援情報	59
XIII. 備考	60
1. その他の関連資料.....	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF：Granulocyte-colony stimulating factor）は、好中球前駆細胞から成熟好中球への分化・増殖の促進、骨髄からの成熟好中球の放出促進による末梢血中の好中球数増加および好中球機能の亢進、造血幹細胞の末梢血への動員等の作用を有し、がん化学療法による好中球減少症の治療等に利用される生理活性タンパク質である^{1,2)}。

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」／150 μ g シリンジ「モチダ」／300 μ g シリンジ「モチダ」[一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続1]]は、遺伝子組換え技術を応用し、宿主として大腸菌を用いて製造される組換えヒト G-CSF を有効成分とした製剤で、グラン®を先行品としたバイオ後続品である。

フィルグラスチムは、米国において 1991 年 2 月に FDA より承認を取得して以来、世界各国で販売され、本邦においては 1991 年 10 月に製造承認を受けている。富士製薬工業株式会社は 2007 年にフィルグラスチム後続品（本剤）の開発を開始し、2010 年に持田製薬株式会社と共同開発を開始した。

本剤の非臨床試験は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」および「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を参考にして薬理試験と毒性試験を実施し、薬理試験では、*in vitro* における生物活性、ならびに正常動物における骨髄からの成熟好中球の放出作用を先行医薬品（グラン®：標準製剤）と比較検討し、さらに好中球減少症モデルにおける本剤の末梢血好中球数に対する作用も検討した。毒性試験では、単回および反復投与毒性試験を実施し、毒性的性質を標準製剤と比較検討した。

また、臨床試験では、健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤と標準製剤の好中球数増加作用、末梢血中への造血幹細胞の動員作用、薬物動態のそれぞれについて同等性を比較し、さらに安全性についても両製剤を比較検討した。がん患者における本剤の有効性および安全性については、乳癌患者を対象とした臨床試験を実施した。

持田製薬株式会社は、品質、非臨床、臨床のそれぞれの試験において、本剤と標準製剤の同等性／同質性が示されたことから、標準製剤で承認されている効能・効果、用法・用量が本剤に外挿可能と考え、本剤をフィルグラスチムのバイオ後続品として、2011 年 12 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2012 年 11 月に承認を取得した。

2015 年 10 月に、持田製薬株式会社より持田製薬販売株式会社に製造販売承認の承継が行われた。

なお、本剤は「グラン®」のバイオ後続品であるため、バイオ後続品の特性から、安全性情報取得のため、通常の自発報告による副作用の収集の他、製造販売後調査（使用成績調査および特定使用成績調査（長期使用））を行った。

「Ⅷ. 16. その他」の項参照

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) G-CSF 製剤として、日本初のバイオ後続品である。(1 頁参照)
- (2) 先行バイオ医薬品との同等性／同質性が、臨床薬理試験、非臨床試験、品質に関する試験によって確認されている。(9 頁、16~21 頁、28~29 頁、31~34 頁、36~39 頁、53~54 頁参照)
- (3) がん化学療法によって減少した好中球数を回復する (国内臨床試験)。(22~26 頁参照)
- (4) 乳癌化学療法による好中球減少症患者を対象とした国内臨床試験において 76.0%に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。(承認時)
主な副作用は、腰痛・背部痛、骨痛、関節痛、頭痛 等であった。主な臨床検査値異常変動は ALT^{注1} (GPT^{注2}) 上昇、AST^{注3} (GOT^{注4}) 上昇等であった。
また、重大な副作用 (頻度不明) として、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加、脾臓・脾破裂、毛細血管漏出症候群、大型血管炎 (大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症) があらわれることがある。(46~48 頁参照)

注 1: ALT (Alanine aminotransferase) : アラニン・アミノトランスフェラーゼ

注 2: GPT (Glutamate pyruvate transaminase) : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ

注 3: AST (Aspartate aminotransferase) : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

注 4: GOT (Glutamic oxaloacetic transaminase) : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」

(2) 洋名

Filgrastim BS 75 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA
Filgrastim BS 150 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA
Filgrastim BS 300 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0304011 号（平成 21 年 3 月 4 日付）に基づき命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フィルグラスチム（遺伝子組換え） [フィルグラスチム後続 1] (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 1] (JAN)

(3) ステム

顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) タイプ物質:-grastim

3. 構造式又は示性式

Met-Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys*-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys*-His-Pro-Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-Pro-Leu-Ser-Ser-Cys*-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys*-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

*37 番目と 43 番目および 65 番目と 75 番目の Cys 間にジスルフィド結合が存在する。

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$

分子量: 18,798.61

5. 化学名 (命名法)

本質: ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される
175 個のアミノ酸残基 ($C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$: 分子量 18,798.61) からなるタンパク質

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: rhG-CSF

治験成分記号: FSK0808

7. CAS 登録番号

121181-53-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

紫外外部吸収スペクトル：280nm 付近（吸収極大）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存容器	結果
長期保存試験*	5℃、暗所	16ヵ月	一次包装：プラスチック製バッグ 二次包装：アルミラミネートバッグ	規格に適合
加速試験*	25℃、60%RH、暗所	6ヵ月	一次包装：プラスチック製バッグ 二次包装：アルミラミネートバッグ	規格に適合

試験項目

*：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法、生物活性

3. 有効成分の確認試験法

電気泳動法

ペプチドマップ法

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形の区別	規格	性状
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」 (0.3mL 中)	溶液	75 μ g	無色澄明の液
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」 (0.6mL 中)		150 μ g	
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」 (0.7mL 中)		300 μ g	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH: 3.7~4.3

浸透圧比（生理食塩液に対する比）: 約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1 シリンジ中にそれぞれ下記成分を含む。

販売名	有効成分・含量	
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」 (0.3mL 中)	フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 1]	75 μ g
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」 (0.6mL 中)		150 μ g
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」 (0.7mL 中)		300 μ g

(2) 添加物

本剤は1シリンジ中にそれぞれ下記成分を含む。

販売名	成分・含量
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」 (0.3mL 中)	ポリソルベート 80 0.012mg D-マンニトール 15mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」 (0.6mL 中)	ポリソルベート 80 0.024mg D-マンニトール 30mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」 (0.7mL 中)	ポリソルベート 80 0.028mg D-マンニトール 35mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

フィルグラステム BS 注シリンジ「モチダ」の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果		
				75 μ g (0.3mL)	150 μ g (0.6mL)	300 μ g (0.7mL)
長期保存試験*	10℃、暗所	24 ヶ月	シリンジ (内袋、紙箱包装)	規格に適合	規格に適合	規格に適合
加速試験*	25℃、60%RH、 暗所	6 ヶ月		規格に適合	規格に適合	規格に適合
苛酷試験** (温度)	40℃、75%RH、 暗所	3 ヶ月		不純物の増加	不純物の増加	不純物の増加
光安定性試験**	D65 10℃ 1000lx 相当	50 日	シリンジ (非包装)	不純物の増加	不純物の増加	不純物の増加
			シリンジ (内袋、紙箱包装)	規格に適合	規格に適合	規格に適合

試験項目

- *：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、生物活性
- **：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、定量法、生物活性

なお、先行医薬品（グラン®：標準製剤）との同等性／同質性評価における苛酷（温度）および光安定性比較試験（75 μ g および 300 μ g 製剤）において、本剤の品質特性の変化は標準製剤と同等であり、本剤に設定された試験方法に基づき実施した純度試験における不純物の増加傾向についても両者は同様であることが確認された。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

フィルグラスチムBS注シリンジ「モチダ」の輸液との配合試験結果

(室温)

輸液	配合量	試験項目	試験開始時	1時間	3時間	6時間	24時間
5%ブドウ糖注射液 (100mL)	75 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.61	4.61	4.62	4.60	4.62
		不溶性異物	適合	適合	適合	適合	適合
	300 μ g	残存率 ^注 (%)	100	92.0	87.5	82.7	75.9
		性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.50	4.49	4.51	4.51	4.51
	1,200 μ g	不溶性異物	適合	適合	適合	適合	適合
		残存率 ^注 (%)	100	99.9	99.9	94.0	93.4
		性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
生理食塩液 (100mL)	300 μ g	pH	4.30	4.31	4.31	4.31	4.30
		不溶性異物	適合	適合	適合	適合	適合
		残存率 ^注 (%)	100	99.9	95.9	94.0	95.9
生理食塩液 (100mL)	300 μ g	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.72	4.73	4.74	4.72	4.72
		不溶性異物	適合	適合	適合	適合	適合
生理食塩液 (100mL)	300 μ g	残存率 ^注 (%)	100	99.0	95.6	89.6	85.4

適合：たやすく検出される不溶性異物を認めない

注：残存率 (%) は、試験開始時のG-CSF濃度の平均値を100%としたときの各時点の割合として示した (ELISA法)

8. 生物学的試験法

フィルグラスチム依存性培養細胞（マウス NFS-60 細胞株：マウス骨髄性白血病細胞株）の増殖を指標として生物活性を測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

電気泳動法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

タンパク質 1mg 当たりの生物活性を算出するとき、タンパク質 1mg 当たり 1.0×10^8 IU 以上である。

12. 混入する可能性のある夾雑物

異種タンパク質

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

G-CSF 製剤は、輸液セットおよびフィルターの材質により吸着することが報告されている **3,4)**。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

効能・効果	用法・用量			
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え） 〔後続1〕単独投与による動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え） 〔後続1〕 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕投与開始後4～6日目に施行する。	ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え） 〔後続1〕投与による動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。	

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量			
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。	
	なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。			
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。
	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。	
なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。				

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量		
がん化学療法による好中球減少症	その他のがん腫	成人・小児 通常、がん化学療法により好中球数 1,000/mm ³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)あるいは好中球数 500/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 50 μg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 100 μg/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。 また、がん化学療法により好中球数 1,000/mm ³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)あるいは好中球数 500/mm ³ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 1,000/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 50 μg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 100 μg/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。	ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。
なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。			
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 200 μg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が 3,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 200 μg/m ² を1日1回点滴静注する。	
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 100 μg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 400 μg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)[後続1] 400 μg/m ² を1日1回点滴静注する。	

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量		
先天性・特発性 好中球減少症	成人	通常、好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 50 μg/m ² を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が 1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）〔後続1〕 50 μg/m ² を1日1回皮下投与する。	

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

2. 用法及び用量

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

（用法・用量に関連する使用上の注意）

がん化学療法による好中球減少症

1. 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。
2. その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。
3. 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が 2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤^{注1}と標準製剤^{注2}の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

注1: 本剤：フィルグラスチム BS 注「モチダ」（フィルグラスチム後続品）

注2: 標準製剤：フィルグラスチム（先行バイオ医薬品：グラン®（遺伝子組換え））

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	日本人健康成人男性	○	○	○	単回皮下投与比較試験 ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー
第Ⅰ相	日本人健康成人男性	○	○	○	反復皮下投与比較試験（5日間投与） ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
第Ⅰ相	日本人健康成人男性	○	○	○	単回静脈内投与比較試験 ^注 ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
第Ⅰ相	日本人健康成人男性	○	○	○	単回点滴静注比較試験 ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
第Ⅲ相	日本人乳癌患者	○	○	—	化学療法施行後の乳癌患者における反復皮下投与の有効性、安全性試験（4又は6サイクル、各サイクル最長14日間投与） 非ランダム化、多施設共同、非盲検、非対照

○：評価資料 —：非検討又は評価対象としない

注) 単回静脈内投与試験は、二期クロスオーバー法により本剤 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、標準製剤 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ をそれぞれ単回静脈内投与する計画であったが、第Ⅰ期において、その他の重篤な有害事象としてアナフィラキシー様反応が1例1件（本剤群）に認められたため、第Ⅰ期終了後に試験を中止した。そのため、薬物動態および薬力学的効果における同等性/同質性の解析は行わなかった。

(2) 臨床効果

乳癌患者 84 例を対象とした化学療法施行後の好中球減少症に対する本剤 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ /日、皮下投与のオープン試験において、主要評価項目である好中球減少（好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満）期間の平均値は、 2.2 ± 1.5 日（平均値±標準偏差）であり、本剤による好中球数の回復促進効果が認められた⁵⁾。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回皮下投与試験⁶⁾

単回皮下投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性（計画時：40例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上40歳未満の者 ・体重が50kg以上80kg以下で、BMI〔体重（kg）÷身長（m）²〕が18.5以上25.0未満の者 ・第I期の投与前検査において、白血球数が3,300～8,000/mm³の者 ・第I期および第II期のDay1（入所日）に実施するG-CSF^{注1}プリック試験が陰性の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本治験薬投与前4週間以内に200mL、12週間以内に400mLを超える採血（献血等）を行った者 ・本治験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者 ・本治験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者
試験方法	<p>8泊9日（投与前宿泊を含む）および外来日1日×2期とし、各期とも10時間以上の絶食後、本剤又は標準製剤400μg/m²を単回皮下投与した。</p> <p>投与後4時間は絶食とし、休薬期間は第I期の投与終了後21日間以上とした。</p> <p>被験薬：本剤（300μg/0.7mL）：アンプル入り 対照薬：標準製剤（300μg/0.7mL）：グラン®注射液 M300</p>
主要評価項目	<p>薬物動態パラメータ：AUC₀₋₄₈、C_{max}</p> <p>薬力学的パラメータ：最大好中球絶対数（ANC^{注2} C_{max}）、最大好中球絶対数到達時間（ANC^{注2} t_{max}）、最大CD34陽性細胞数（CD34⁺注3 C_{max}）、最大CD34陽性細胞数到達時間（CD34⁺注3 t_{max}）</p>
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

注1: G-CSF(Granulocyte-colony stimulating factor)：顆粒球コロニー形成刺激因子

注2: ANC (Absolute neutrophil count)：好中球絶対数

注3: CD34⁺ (Cluster of differentiation antigen 34 positive cell count)：造血前駆細胞数

二期クロスオーバー法により、健康成人男性に対し本剤400μg/m²、標準製剤400μg/m²をそれぞれ単回皮下投与したときの副作用はそれぞれ39例中29例(74.4%)、40例中32例(80.0%)に認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。

発現率5%以上の主な副作用は、本剤投与時で背部痛(43.6%)、頭痛、血中尿酸増加(各25.6%)、網状赤血球数増加(15.4%)、倦怠感(7.7%)、標準製剤投与時で背部痛(52.5%)、頭痛(40.0%)、網状赤血球数増加(22.5%)、血中尿酸増加(15.0%)、倦怠感(10.0%)、発熱(5.0%)であった。発現率5%以上の副作用の重症度は、本剤投与時、標準製剤投与時のいずれにおいてもすべて軽度又は中等度で、両製剤投与時の副作用の種類、発現率は類似していた。臨床検査値の異常変動は本剤投与時では好中球(5.1%)、リンパ球(5.1%)、単球(2.6%)、網状赤血球数(15.4%)、アルカリホスファターゼ(2.6%)、尿酸(25.6%)、C反応性タンパク(7.7%)、標準製剤投与時では好中球(2.5%)、網状赤血球数(22.5%)、尿酸(15.0%)に認められた。両製剤投与時の臨床検査値異常変動の発現率に大きな違いは認められなかった。

バイタルサインに特筆すべき点は認められなかった。

また、抗G-CSF抗体は検出されなかった。

以上より、両製剤投与時の安全性プロファイルは類似していた。

2) 反復皮下投与試験 7)

反復皮下投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性（計画時：42例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上40歳未満の者 ・体重が50kg以上80kg以下で、BMI〔体重（kg）÷身長（m）²〕が18.5以上25.0未満の者 ・第I期の投与前検査において、白血球数が3,300～7,500/mm³の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去にG-CSF製剤の投与を受けたことがある者 ・本治験薬投与前4週間以内に200mL、12週間以内に400mLを超える採血（献血等）を行った者 ・本治験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者 ・本治験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者
試験方法	<p>8泊9日（投与前宿泊を含む）および外来日2日×2期とし、各期とも本剤又は標準製剤400μg/m²を1日1回、反復皮下投与した（Day1～Day5）。ただし、Day1およびDay5の投与は10時間の絶食後に実施し、投与後4時間までは絶食とした。</p> <p>なお、骨痛等の予防のために、アセトアミノフェンの錠剤を1回400mg、1日3回投与（Day1～Day5）した。</p> <p>休薬期間は第I期の投与終了（Day5）後28日間以上とした。</p> <p>被験薬：本剤（150μg/0.6mL）：アンプル入り 対照薬：標準製剤（150μg/0.6mL）：グラン®シリンジ150</p>
主要評価項目	薬力学的パラメータ：CD34 ⁺ C _{max} 、CD34 ⁺ t _{max}
副次的評価項目	薬力学的パラメータ、薬物動態パラメータ、安全性

二期クロスオーバー法により、健康成人男性に対し本剤400μg/m²、標準製剤400μg/m²をそれぞれ反復皮下投与したときの副作用は、それぞれ38例中全例（100.0%）、40例中全例（100.0%）に認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。

発現率10%以上の主な副作用は本剤投与時で血中アルカリホスファターゼ増加（97.4%）、血中乳酸脱水素酵素増加（92.1%）、血中尿酸増加（73.7%）、背部痛（57.9%）、網状赤血球数増加（44.7%）、C-反応性蛋白増加（36.8%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各34.2%）、血中コレステロール減少（31.6%）、頭痛（23.7%）、尿中血陽性（10.5%）であった。標準製剤投与時では、血中アルカリホスファターゼ増加（97.5%）、血中乳酸脱水素酵素増加（90.0%）、血中尿酸増加（72.5%）、背部痛（60.0%）、網状赤血球数増加、C-反応性蛋白増加（各45.0%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（35.0%）、血中コレステロール減少（30.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（25.0%）、頭痛（22.5%）、白血球数減少（12.5%）、好中球数減少、倦怠感（各10.0%）であった。発現率10%以上の副作用の重症度は、本剤投与時、標準製剤投与時のいずれにおいてもほとんどが軽度あるいは中等度で、両製剤投与時の副作用の種類、発現率は類似していた。

両製剤投与時の臨床検査値異常変動の発現率に大きな違いは認められなかった。

死亡およびその他の重篤な副作用は、両製剤投与時のいずれにおいても認められなかった。

バイタルサインに特筆すべき点は認められなかった。

また、抗G-CSF抗体は検出されなかった。

以上より、両製剤投与時の安全性プロファイルは類似していた。

副作用 ^a	本剤投与時 (38例)		標準製剤投与時 (40例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
血中アルカリホスファターゼ増加	37	97.4	39	97.5
血中乳酸脱水素酵素増加	35	92.1	36	90.0
血中尿酸増加	28	73.7	29	72.5
背部痛	22	57.9	24	60.0
網状赤血球数増加	17	44.7	18	45.0
C-反応性蛋白増加	14	36.8	18	45.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13	34.2	14	35.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	34.2	10	25.0
血中コレステロール減少	12	31.6	12	30.0
頭痛	9	23.7	9	22.5
尿中血陽性	4	10.5	3	7.5
好中球数減少	3	7.9	4	10.0
血小板数増加	3	7.9	2	5.0
関節痛	3	7.9	0	0.0
白血球数減少	2	5.3	5	12.5
倦怠感	2	5.3	4	10.0
血小板数減少	1	2.6	2	5.0
尿沈渣陽性	1	2.6	2	5.0
食欲減退	1	2.6	2	5.0
腹部不快感	1	2.6	1	2.5
四肢痛	1	2.6	0	0.0
悪心	0	0.0	2	5.0
発熱	0	0.0	1	2.5
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	2.5

a: MedDRA/J Ver.14.0

3) 単回静脈内投与試験⁸⁾

単回静脈内投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性（計画時：24例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上40歳未満の者 ・体重が50kg以上80kg以下で、BMI〔体重（kg）÷身長（m）²〕が18.5以上25.0未満の者 ・第I期の投与前検査において、白血球数が3,300～8,000/mm³の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去にG-CSF製剤の投与を受けたことがある者 ・本治験薬投与前4週間以内に200mL、12週間以内に400mLを超える採血（献血等）を行った者 ・本治験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者 ・本治験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者
試験方法	<p>8泊9日（投薬前宿泊を含む）×2期および外来日1日（第II期のみ実施）とし、各期とも10時間以上の絶食後、本剤又は標準製剤200μg/m²を5%ブドウ糖で全量5mLに希釈し、1分間かけて静脈内投与した。</p> <p>投与後4時間は絶食とし、休薬期間は第I期の投与終了後21日間以上とした。</p> <p>被験薬：本剤（150μg/0.6mL）：アンプル入り 対照薬：標準製剤（150μg/0.6mL）：グラン®シリンジ150</p>
主要評価項目	薬物動態パラメータ：AUC ₀₋₄₈
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

本試験は二期クロスオーバー法により本剤200μg/m²、標準製剤200μg/m²をそれぞれ単回静脈内投与する計画であったが、第I期において、その他の重篤な有害事象としてアナフィラキシー様反応が1例1件（本剤群）に認められたため、第I期終了後に試験を中止した。そのため、薬物動態および薬力学的効果における同等性／同質性の解析は行わなかった。

副作用は本剤投与時、標準製剤投与時で、それぞれ12例中4例（33.3%）、12例中4例（33.3%）に認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。副作用の内容は、本剤投与時で網状赤血球数増加、アナフィラキシー様反応、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛（各8.3%）、標準製剤投与時で網状赤血球数増加（25.0%）、C-反応性蛋白増加、血中尿酸増加（各8.3%）であった。副作用の重症度は、本剤投与時の重度のアナフィラキシー様反応を除き、すべて軽度であった。死亡は、両製剤投与時のいずれにおいても認められなかった。

両製剤投与時の臨床検査値異常変動の発現率に大きな違いは認められなかった。

また、抗G-CSF抗体は検出されなかった。

アナフィラキシー様反応の1例は34歳、既往歴、現病歴、アレルギー歴およびG-CSF製剤投与歴はなかった。本剤200μg/m²投与後約20分後より息苦しさを認め、約30分後に重篤な血圧低下を認めた。酸素吸入（10L）、塩酸エピネフリン投与により約40分後に症状改善が確認され、その後の再発や後遺症はなかった。また、本事象に抗体が関与していないことが示唆されたが、原因は特定できなかった。本剤との因果関係に関しては、投与時に起こった事象であり、因果関係は多分関連ありと判断された。

副作用 ^a	本剤投与時 (12例)		標準製剤投与時 (12例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
網状赤血球数増加	1	8.3	3	25.0
アナフィラキシー様反応	1	8.3	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	8.3	0	0.0
背部痛	1	8.3	0	0.0
C-反応性蛋白増加	0	0.0	1	8.3
血中尿酸増加	0	0.0	1	8.3

a: MedDRA/J Ver.14.0

4) 単回点滴静注試験⁹⁾

単回点滴静注試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性（計画時：24例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上 40歳未満の者 ・ 体重が 50kg 以上 80kg 以下で、BMI [体重 (kg) ÷ 身長 (m)²] が 18.5 以上 25.0 未満の者 ・ 第 I 期の投与前検査において、白血球数が 3,300~8,000/mm³ の者 ・ 第 I 期および第 II 期の Day1（入所日）に実施する G-CSF プリック試験が陰性の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に G-CSF 製剤の投与を受けたことがある者 ・ 本治験薬投与前 4 週間以内に 200mL、12 週間以内に 400mL を超える採血（献血等）を行った者 ・ 本治験薬投与前 1 年以内の採血量が 800mL を超える者 ・ 本治験薬投与前 2 週間以内に成分採血を行った者
試験方法	<p>8 泊 9 日（投薬前宿泊を含む）× 2 期および外来日 1 日（第 II 期のみ実施）とし、各期とも投与開始前 10 時間以上の絶食後、本剤又は標準製剤 200 μg/m² を 30 分かけて点滴静注した。投与開始後 4 時間は絶食とし、休薬期間は第 I 期の治験薬投与後 21 日間以上とした。</p> <p>被験薬：本剤（150 μg/0.6mL）：アンプル入り 対照薬：標準製剤（150 μg/0.6mL）：グラン[®]シリンジ 150</p>
主要評価項目	薬物動態パラメータ：AUC ₀₋₄₈
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

二期クロスオーバー法により、健康成人男性に対し本剤 200 μ g/m²、標準製剤 200 μ g/m² をそれぞれ 30 分かけて単回点滴静注したときの副作用はそれぞれ 23 例中 9 例 (39.1%)、24 例中 10 例 (41.7%) に認められ、両製剤投与時の副作用の発現率は同程度であった。

副作用の内容は、本剤投与時で頭痛 (17.4%)、網状赤血球数増加 (13.0%)、関節痛 (8.7%)、背部痛、倦怠感、悪心 (各 4.3%)、標準製剤投与時で頭痛 (16.7%)、背部痛 (8.3%)、網状赤血球数増加、関節痛、倦怠感、熱感、血中コレステロール減少、血中尿酸増加、C-反応性蛋白増加、尿中血陽性、尿沈渣陽性、尿中蛋白陽性 (各 4.2%) であった。副作用の重症度は、本剤投与時、標準製剤投与時のいずれにおいてもすべて軽度又は中等度で、両製剤投与時の副作用の種類、発現率は類似していた。

両製剤投与時の臨床検査値異常変動の発現率に大きな違いは認められなかった。

重度の副作用、死亡、その他の重篤な副作用は、両製剤投与時のいずれにおいても認められなかった。

バイタルサインに特筆すべき点は認められなかった。

また、抗 G-CSF 抗体は検出されなかった。

以上より、両製剤投与時の安全性プロファイルは類似していた。

副作用発現率

副作用 ^a	本剤投与時 (23 例)		標準製剤投与時 (24 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
頭痛	4	17.4	4	16.7
網状赤血球数増加	3	13.0	1	4.2
関節痛	2	8.7	1	4.2
背部痛	1	4.3	2	8.3
倦怠感	1	4.3	1	4.2
悪心	1	4.3	0	0.0
熱感	0	0.0	1	4.2
血中コレステロール減少	0	0.0	1	4.2
血中尿酸増加	0	0.0	1	4.2
C-反応性蛋白増加	0	0.0	1	4.2
尿中血陽性	0	0.0	1	4.2
尿沈渣陽性	0	0.0	1	4.2
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	4.2

a:MedDRA/J Ver.14.0

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

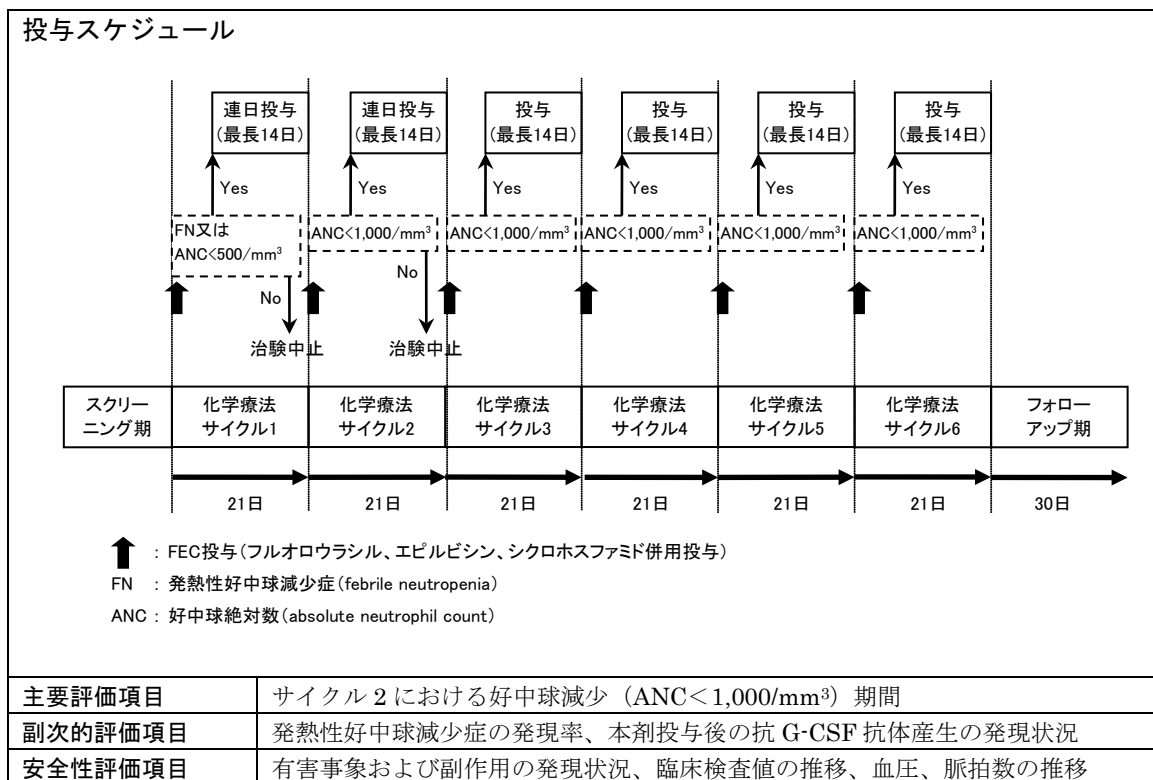
1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験⁵⁾

乳癌患者対象試験の概要

試験デザイン	非ランダム化、多施設共同、非盲検、非対照
対象	乳癌患者（計画時：100例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上 70歳未満の者 ・ 組織学的に浸潤性乳癌（浸潤性乳管癌、小葉癌、特殊型）と診断された女性患者 ・ 臨床病期（日本乳癌学会 乳癌取り扱い規約 第16版 2008年）Ⅰ期、Ⅱ期又はⅢ期の患者 ・ フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド併用療法（3週サイクルの併用レジメンに限り、dose-dense 化学療法を除く）を術前あるいは術後時補助療法として4サイクル又は6サイクル施行予定の患者（エピルビシンの投与量は100mg/m²で、かつ、シクロホスファミドの投与量は500mg/m²以上） ・ 前化学療法を施行されていない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 化学療法開始時登録前4週間以内に造血能を有する骨髄（骨盤、胸骨、椎体等）の全体のうち20%以上に放射線療法を受けた患者 ・ 化学療法開始時登録前7日以内に造血因子（G-CSF、EPO、GM-CSF製剤）、白血球減少症治療薬、免疫療法剤、ステロイド系薬剤、ホルモン製剤、全身性の抗生剤/抗菌剤、解熱剤が投与された、あるいは輸血が行われた患者 ・ ベントスタチン投与中の患者 ・ テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者 ・ 過去にG-CSF製剤（本剤を含む）、GM-CSF製剤、EPO製剤による治療歴のある患者 ・ 同時性重複癌を有する患者（局所治療により治癒と判断される上皮内癌（Carcinoma <i>in situ</i>）又は粘膜内癌に相当する病変は含めない）
試験方法	<p>化学療法（FEC療法：フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド併用療法）は3週間を1サイクルとして、4又は6サイクルまで実施した。</p> <p>化学療法サイクル1：化学療法施行時に発熱性好中球減少症〔ANC 1,000/mm³未満で発熱（腋窩温で38℃以上）〕が発現した場合、あるいは、ANCが500/mm³未満を確認した場合は、本剤50μg/m²を1日1回最長14日間連日皮下投与した。</p> <p>化学療法サイクル2：化学療法施行時にANCが1,000/mm³未満に減少した時点より、本剤50μg/m²を1日1回最長14日間連日皮下投与した。</p> <p>化学療法サイクル3～6：化学療法施行時にANC 1,000/mm³未満を確認した場合は、本剤50μg/m²を1日1回最長14日間皮下投与した（非連日投与も許容）。</p> <p>本剤の投与は治験中止基準に該当しない限り、4又は6サイクルまで各サイクル最長14日間</p>



① 好中球減少期間 (DN^{注1}) (PPS 解析対象^{注2})

本剤が投与された 104 例のうち、重大な逸脱およびサイクル 2 の DN の評価ができなかった 20 例を除く 84 例について有効性解析を行った。その結果、サイクル 2 における DN の平均値 ± 標準偏差は 2.2 ± 1.5 日であった。平均値の片側 97.5% 信頼区間上限値は 2.5 日で、閾値として設定した 3.0 日^{注3}を超えず、好中球の回復促進効果が認められた。

また、化学療法サイクル別の DN の平均値 ± 標準偏差は、サイクル 1 (84 例) では 2.7 ± 0.9 日、サイクル 2 (84 例) では 2.2 ± 1.5 日、サイクル 3 (76 例) では 2.1 ± 1.7 日、サイクル 4 (70 例) では 2.4 ± 2.5 日、サイクル 5 (16 例) では 2.8 ± 1.7 日、サイクル 6 (15 例) では 2.9 ± 1.8 日であった。評価例数が 20 例以上であったサイクル 1~4 のサイクル別の DN に大きな違いはなかった。

注1 : DN (Duration of neutropenia) : 好中球減少期間

注2 : PPS解析対象 (Per protocol set) : 治験実施計画書に適合した解析集団

注3 : グラン注射液の乳癌患者を対象としたアデニン錠との国内の比較試験¹⁰において、 グラン注射液投与後のDNの平均値は2.1日、アデニン錠投与後は5.1日であったことから、本剤投与時のDNを2.1日、標準偏差を2.2日と仮定し、アデニン錠投与時とのDN期間の差 (3.0日) の30%である0.9日を加えた3.0日をDN期間の閾値として設定した。(30%の説明 : 非劣性試験の閾値設定においては通常、実対照薬とプラセボとの差をエフェクトサイズとすると、その1/2あるいは1/3と設定されることから¹¹、30%とした)

サイクル2のDN (PPS解析対象)

	例数	平均値 ± 標準偏差	片側97.5% 信頼区間上限値	中央値 (最小値, 最大値)
好中球減少期間 ^a (日)	84	2.2 ± 1.5	2.5	3.0 (0, 5)

a : [DN (日)] = [本剤投与後に好中球数が1,000/mm³以上に回復した日] - [本剤投与開始日] - 1
 ただし、好中球数が1,000/mm³以上に回復したが、その後再び好中球減少が認められた場合は、DNにその後1,000/mm³未満であった日数を合計する。

化学療法サイクル別のDN（PPS解析対象）

	例数	DN ^a	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値，最大値）
サイクル1 ^b	84	2.7±0.9	3.0（0, 5）
サイクル2 ^b	84	2.2±1.5	3.0（0, 5）
サイクル3	76	2.1±1.7	2.0（0, 7）
サイクル4	70	2.4±2.5	2.0（0, 12）
サイクル5	16	2.8±1.7	3.0（0, 7）
サイクル6	15	2.9±1.8	3.0（0, 5）

a: [DN（日）] = [本剤投与後に好中球数が1,000/mm³以上に回復した日] - [本剤投与開始日] - 1
ただし、好中球数が1,000/mm³以上に回復したが、その後再び好中球減少が認められた場合は、DNにその後1,000/mm³未満であった日数を合計する。

b: 連日投与

② 発熱性好中球減少症の発現率（PPS 解析対象）

発熱性好中球減少症の発現率はサイクル1から6を通じて33.3%（28/84例）であった。サイクル別の発熱性好中球減少症の発現率は、サイクル1は25.0%（21/84例）、サイクル2は14.3%（12/84例）、サイクル3は3.8%（3/80例）、サイクル4は3.9%（3/76例）、サイクル5は5.9%（1/17例）、サイクル6は12.5%（2/16例）であった。評価例数が20例以上であったサイクル1～4の発熱性好中球減少症の発現率を比較すると、サイクル1の発現率が最も高値であった。

化学療法サイクル別の発熱性好中球減少症の発現率（PPS解析対象）

	化学療法 施行例数	発熱性好中球減少症			
		発現例数	発現率（%）	累積発現例数 ^a	累積発現率（%）
サイクル1 ^b	84	21	25.0	21	25.0
サイクル2 ^b	84	12	14.3	27	32.1
サイクル3	80	3	3.8	28	33.3
サイクル4	76	3	3.9	28	33.3
サイクル5	17	1	5.9	28	33.3
サイクル6	16	2	12.5	28	33.3

a: 各サイクルまでに一度でも発現した症例

b: 連日投与

③ 化学療法サイクル別の好中球数 2,000/mm³までの回復期間 (PPS 解析対象)

化学療法サイクル別の好中球数 2,000/mm³までの回復期間の平均値±標準偏差は、サイクル 1 (84 例) では 3.0±0.9 日、サイクル 2 (84 例) では 2.6±1.5 日、サイクル 3 (74 例) では 3.3±2.5 日、サイクル 4 (66 例) では 3.1±2.3 日、サイクル 5 (15 例) では 4.2±2.9 日、サイクル 6 (15 例) では 4.1±2.3 日であった。

評価例数が 20 例以上であったサイクル 1~4 のサイクル別の好中球数 2,000/mm³までの回復期間に大きな違いはなかった。

化学療法サイクル別の好中球2,000/mm³までの回復期間 (PPS解析対象)

	例数	好中球2,000/mm ³ までの回復期間 ^a	
		平均値±標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)
サイクル1 ^b	84	3.0±0.9	3.0 (0, 5)
サイクル2 ^b	84	2.6±1.5	3.0 (0, 6)
サイクル3	74	3.3±2.5	3.0 (0, 14)
サイクル4	66	3.1±2.3	3.0 (0, 12)
サイクル5	15	4.2±2.9	3.0 (0, 12)
サイクル6	15	4.1±2.3	4.0 (0, 10)

a) : [好中球2,000/mm³までの回復期間 (日)] = [本剤投与開始後に好中球数が2,000/mm³以上に回復した日] - [本剤投与開始日] - 1

ただし、2回目以降の好中球数2,000/mm³以上までの回復期間は含めない。

b) : 連日投与

④ 化学療法サイクル別の期間中の最低好中球数 (PPS 解析対象)

化学療法サイクル別の最低好中球数の平均値±標準偏差は、サイクル 1 (84 例) では 165.34±131.39/mm³、サイクル 2 (84 例) では 411.79±300.03/mm³、サイクル 3 (80 例) では 475.27±344.59/mm³、サイクル 4 (76 例) では 515.78±518.57/mm³、サイクル 5 (17 例) では 430.44±200.75/mm³、サイクル 6 (16 例) では 414.19±284.00/mm³であった。評価例数が 20 例以上であったサイクル 1~4 の最低好中球数の平均値を比較すると、サイクル 1 の最低好中球数が最も低値であった。

⑤ 副作用

副作用は 104 例中 79 例 (76.0%) に認められた。重度の副作用は 3 例 (2.9%) に認められ、その内容はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝障害、骨痛・背部痛で、本剤の中止および対症療法により軽快、消失又は回復した。その他の重篤な副作用として 1 例 (1.0%) に陰部ヘルペスが認められた。死亡は認められなかった。

中止に至った副作用は 4 例 (3.8%) に認められ、その内容はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝障害、骨痛・背部痛で、いずれも無処置又は対症療法により軽快、消失又は回復した。化学療法の延期又は減量を要した副作用は 4 例 (3.8%) に認められ、その内容としてアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。重症度はすべて軽度又は中等度で、いずれも対症療法により消失又は回復した。重要な併用療法の追加に至った副作用は認められなかった。発現率 5%以上の主な副作用は背部痛 (60.6%)、骨痛 (9.6%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (8.7%)、関節痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (各 5.8%) であった。

「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

⑥ 抗 G-CSF 抗体

本剤が投与された 104 例のうち、同意撤回により抗 G-CSF 抗体検査が未実施であった 2 例を除く 102 例で、投与開始前後（投与開始前：スクリーニング時、投与開始後：中止時又は安全性フォローアップ時）の抗 G-CSF 抗体を測定した結果、治験期間中に抗 G-CSF 抗体の産生が確認された症例はなかった。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

a) 使用成績調査（終了）¹²⁾

調査の目的	安全性及び有効性を検討する目的で、本剤の適応症である造血幹細胞の末梢血中への動員及びがん化学療法による好中球減少症などを対象に使用成績調査を実施した。
調査方式	中央登録方式
症例数	登録症例数 518 例、調査症例数 495 例
調査期間等	調査期間：2013 年 8 月～2016 年 2 月 観察期間：本剤の初回投与期間（1クール）
主な評価項目	安全性：副作用 先行バイオ医薬品で報告されている主な副作用である「腰痛、頭痛、関節痛、発熱」もしくは「腰痛、発熱、骨痛」、及び「免疫原性に起因する過敏症反応（蕁麻疹、ショック等）、薬効低下」を重点調査項目として設定 ほか 有効性：有効率（医師による総合判定） ほか
主な調査結果	副作用は 37 例(7.47%)に認められ、主な副作用は腰痛 19 例(3.84%)、発熱 8 例(1.62%)、骨痛 3 例(0.61%)であった。重篤な副作用として間質性肺炎 2 例が発現したが、すでに知られている副作用であり、新たに注意を喚起すべき副作用は認められなかった。また、免疫原性に起因する過敏性反応(蕁麻疹、ショックなど)および薬効低下を調査し、非重篤な蕁麻疹 2 例が認められたが、ショックや薬効低下は報告されなかった。 有効率は 97.98%であった。

b) 長期使用症例を含む特定使用成績調査（終了）¹³⁾

調査の目的	骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症において、新たに本剤の投与を開始した患者を対象に、長期使用症例も含めた本剤の安全性及び有効性を検討した。
調査方式	中央登録方式
症例数	登録症例数 125 例、調査症例数 110 例
調査期間等	調査期間：2013 年 8 月～2018 年 3 月，観察期間：6 ヶ月間
主な評価項目	安全性：副作用 先行バイオ医薬品で報告されている主な副作用である「腰痛、発熱、骨痛」及び「免疫原性に起因する過敏症反応（蕁麻疹、ショック等）、薬効低下」を重点調査項目として設定 ほか 有効性：有効率（医師による総合判定） ほか
主な調査結果	安全性、および有効性解析対象例は 110 例で、そのうち長期使用症例は 19 例であった。副作用は 5.5%(6/110 例)に発現したが、免疫原性が疑われた症例はなく、長期使用による特異的な副作用の発現もなかった。 有効率は 71.8%(79/110 例)で、長期および短期使用別でも有効性に差がなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

G-CSF: ナルトグラスチム (遺伝子組換え)、レノグラスチム (遺伝子組換え)

M-CSF (Macrophage-colony stimulating factor) : ミリモスチム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1,2,14)}

- 1) 好中球前駆細胞から成熟好中球への分化・増殖の促進
- 2) 骨髄からの成熟好中球の放出促進による末梢血中の好中球数増加
- 3) 好中球機能の亢進
- 4) 造血幹細胞の末梢血への動員

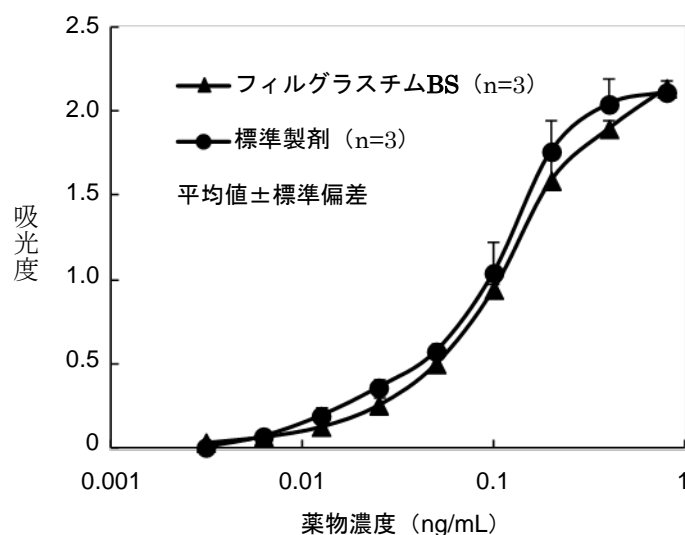
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) G-CSF 依存性細胞における増殖促進作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

顆粒球コロニー形成刺激因子依存性増殖を示すマウス NFS-60 細胞株 (3×10^4 cells/well) を播種したプレートにフィルグラスチム BS^{注1)}又は標準製剤^{注2)}を添加した。48 時間培養後 (37°C、5%CO₂) に Cell Counting Kit-8 を用い、さらに 2 時間培養し吸光度を測定した。フィルグラスチム BS はマウス NFS-60 細胞株に対して濃度依存的な細胞増殖促進作用を示し、その 50% 有効濃度 (EC₅₀ 値) は 0.107ng/mL で標準製剤の EC₅₀ 値 (0.087ng/mL) と同程度であった (*in vitro*)。

注 1: フィルグラスチム BS: フィルグラスチム後続品の原薬

注 2: 標準製剤: グラン®シリンジ 150

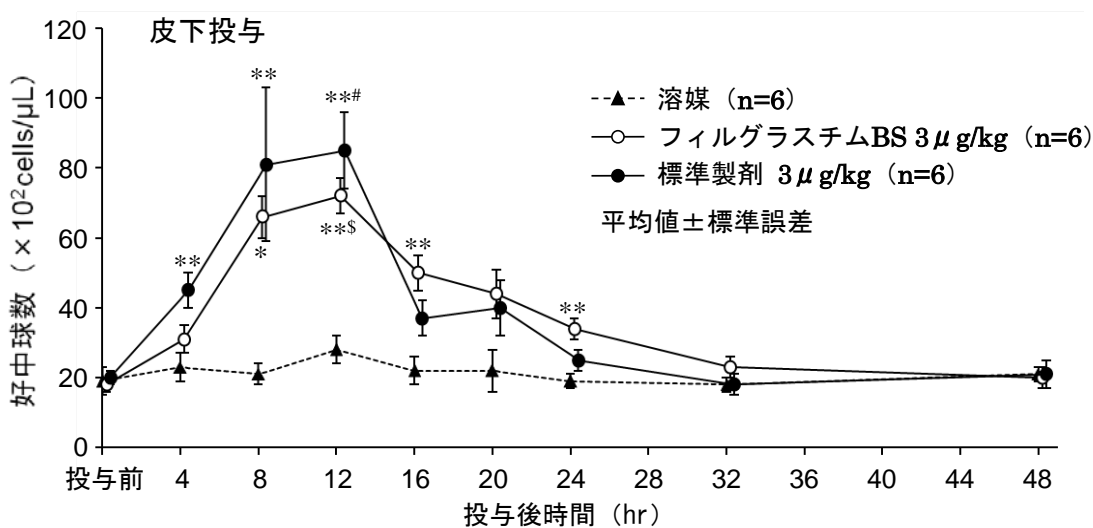
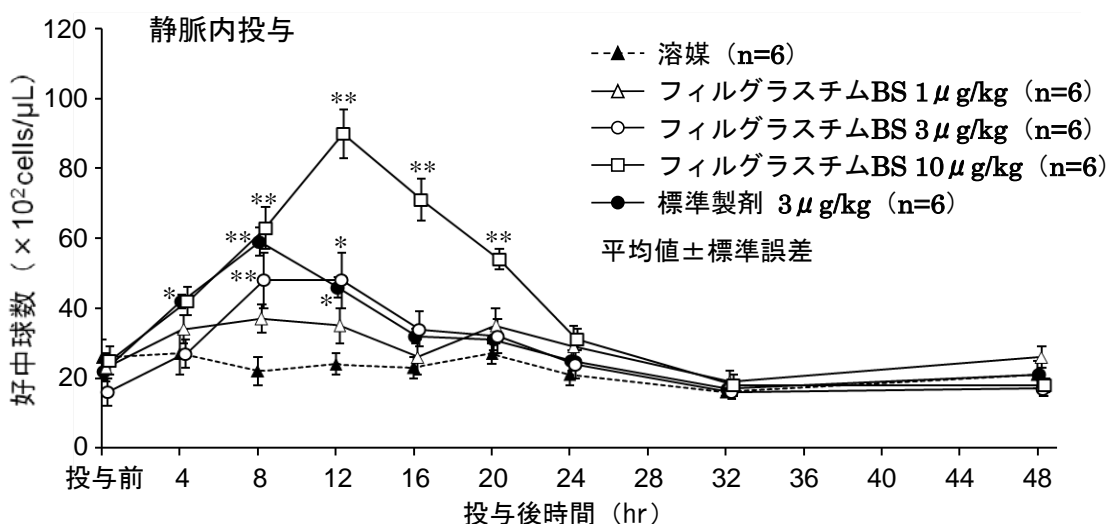


G-CSF依存性細胞における増殖促進作用

2) 好中球数増加作用 (ラット、マウス)

①CrI:CD (SD) 雄性ラット (1群6例) に溶媒、フィルグラスチム BS 又は標準製剤を単回静脈内又は単回皮下投与し、経時的に白血球、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、赤血球および血小板の末梢血球数を測定した¹⁶⁾。

フィルグラスチム BS および標準製剤の $3\mu\text{g/kg}$ 単回静脈内投与により、好中球数はいずれも投与後8時間を最大として増加し、その程度は溶媒投与群と比較してそれぞれ約2.2倍および約2.7倍と同程度であった。フィルグラスチム BS および標準製剤の $3\mu\text{g/kg}$ 単回皮下投与では、好中球数はいずれも投与後8~12時間を最大として増加し、その程度は溶媒投与群と比較してそれぞれ約3.1倍および約3.9倍と同程度であった。リンパ球数、単球数および好酸球数に明らかな変化がみられなかったことから、フィルグラスチム BS および標準製剤による白血球数の増加は好中球の増加に伴った変化と考えられた。赤血球数および血小板数は、フィルグラスチム BS および標準製剤の静脈内投与および皮下投与のいずれによっても溶媒投与群と比較してに明らかな変化は観察されなかった。また、溶媒投与群、フィルグラスチム BS 投与群および標準製剤投与群のいずれにおいても好塩基球は検出されなかった。



正常ラットの末梢血好中球数及ぼす影響

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. 溶媒投与群 (Dunnettの多重比較検定)

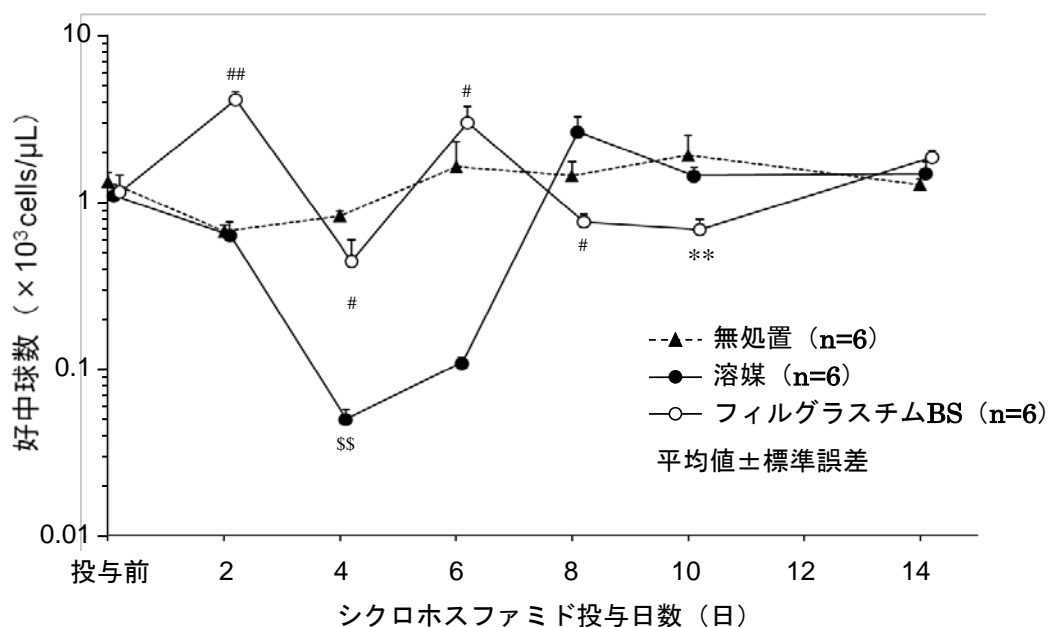
§: $p < 0.05$ vs. フィルグラスチムBS $3\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与群 (Studentのt検定)

#: $p < 0.05$ vs. 標準製剤 $3\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与群 (Aspin-Welchのt検定)

②ICR 系雄性マウス（1群6例）にシクロホスファミド 260mg/kg を単回腹腔内投与し、好中球減少症モデルを作製した¹⁷⁾。シクロホスファミド投与の翌日から溶媒又はフィルグラスチム BS 50 μ g/kg を1日1回、4日間反復皮下投与し、シクロホスファミド投与前および投与後14日間にわたり経時的に末梢血好中球数を測定した。また、シクロホスファミド、溶媒およびフィルグラスチム BS のいずれも投与しない群を無処置群とした。

無処置群の好中球数は観察期間を通じてほぼ同程度で推移した。溶媒投与群ではシクロホスファミド投与後4日を最小として好中球数が減少した後、シクロホスファミド投与後8日までに無処置群と同程度に回復した。フィルグラスチム BS 投与群の好中球数は観察期間を通じて無処置群とほぼ同程度に推移した。

なお、好中球以外の末梢血球数について、フィルグラスチム BS 投与により白血球数および大型非染色性細胞数の増加ならびに血小板数の減少が認められたが、いずれも G-CSF の作用に基づくものであり、フィルグラスチム BS に特有の変化ではないと考えられた。また、リンパ球数、単球数、好酸球数、赤血球数および好塩基球数には明らかな影響を及ぼさなかった。



シクロホスファミド誘発マウス好中球減少モデルに対する有効性

^{\$\$}: p<0.01 vs. 無処置群 (Aspin-Welchのt検定)

^{**}: p<0.01 vs. 溶媒投与群 (Studentのt検定)

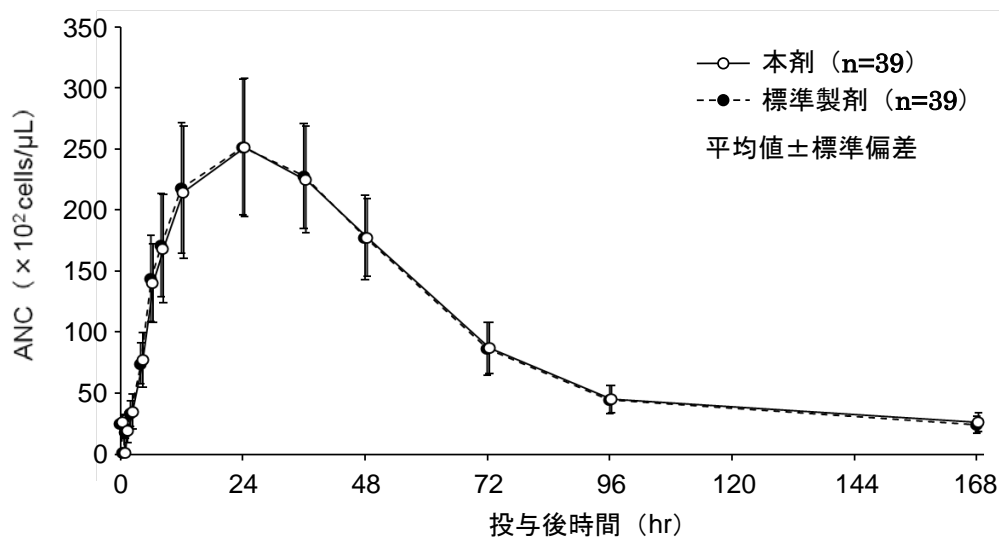
[#]: p<0.05、^{##}: p<0.01 vs. 溶媒投与群 (Aspin-Welchのt検定)

3) 臨床成績

①単回皮下投与⁶⁾

非盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 又は標準製剤 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 10 時間以上の絶食後に単回皮下投与し、末梢血中の ANC および CD34+ を経時的に測定した。なお、休薬期間は第 I 期の投与後 21 日間以上とした。

ANC C_{max} および CD34+ C_{max} の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 95% 信頼区間は共に $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、また、ANC t_{max} および CD34+ t_{max} の実測値について、製剤間の中央値の差の 95% 信頼区間における標準製剤の中央値に対する比は共に $-0.2 \sim +0.2$ の範囲内であった。以上より、両製剤は薬力学的に同等/同質であることが確認された。

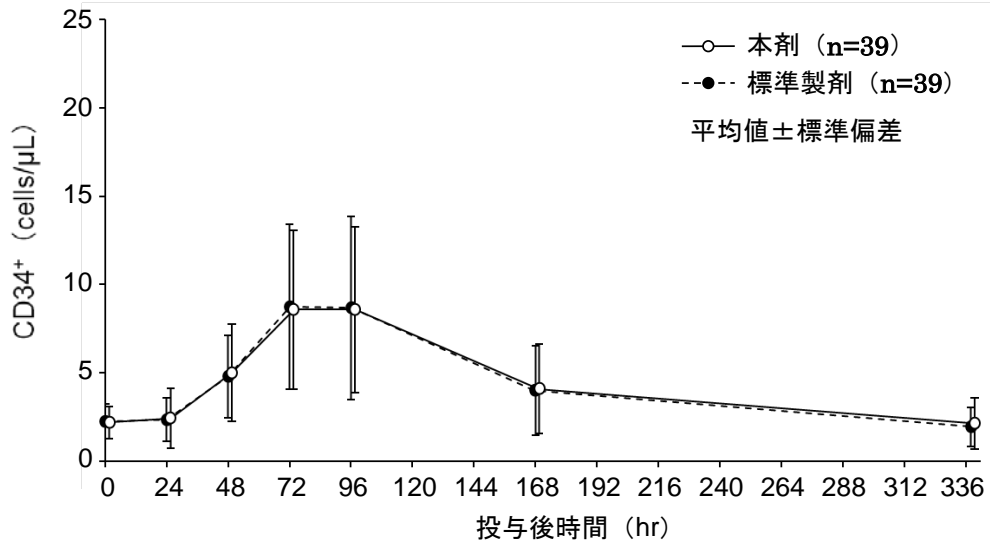


単回皮下投与後の平均 ANC 推移

単回皮下投与時のANC薬力学的パラメータ

	ANC C_{max} ($\times 10^2 \text{ cells}/\mu\text{L}$)	ANC t_{max} (hr)	ANC AUC_{0-168} ($\times 10^2 \text{ cells} \cdot \text{hr}/\mu\text{L}$)
本剤	252.06 \pm 56.00	25.2 \pm 4.6	16,386.95 \pm 3,204.67
標準製剤	252.68 \pm 54.10	26.5 \pm 4.9	16,808.18 \pm 3,223.29

平均値 \pm 標準偏差 (各39例)



単回皮下投与後の平均 CD34+推移

単回皮下投与時のCD34+薬力学的パラメータ

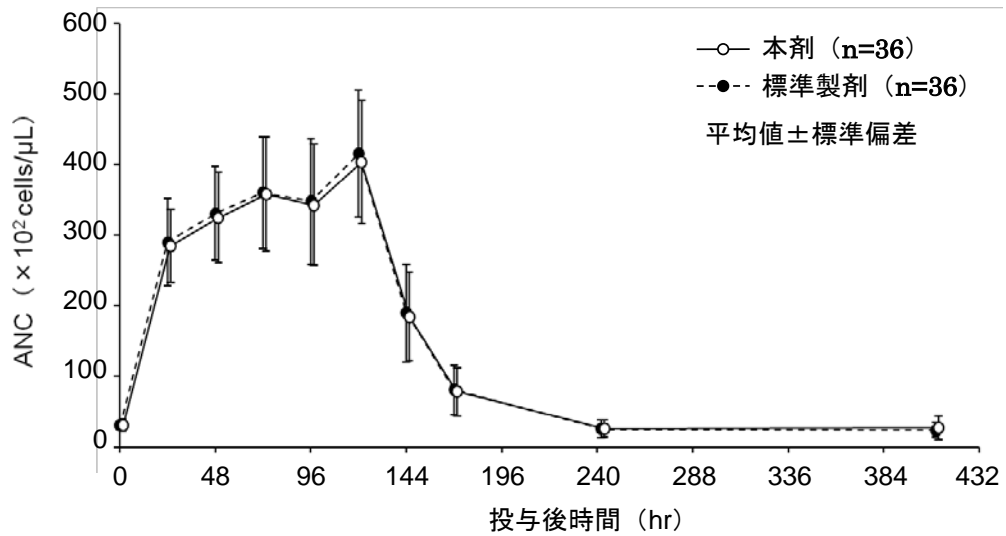
	CD34+ C _{max} (cells / μ L)	CD34+ t _{max} (hr)	CD34+ AUC ₀₋₃₃₆ (cells · hr / μ L)
本剤	9.323 ± 4.835	81.8 ± 14.3	1,498.91 ± 771.48
標準製剤	9.580 ± 5.299	83.7 ± 13.3	1,475.29 ± 769.83

平均値 ± 標準偏差 (各39例)

②反復皮下投与⁷⁾

二重盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 400 μg/m² 又は標準製剤 400 μg/m² を 1 日 1 回 5 日間、反復皮下投与 (day1 および day5 は 10 時間の絶食後) し、末梢血中の ANC および CD34+ を経時的に測定した。なお、休薬期間は第 I 期の投与終了後 28 日間以上とした。

ANC C_{max} および CD34+ C_{max} の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 95% 信頼区間は共に log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、また、ANC t_{max} および CD34+ t_{max} の実測値について、製剤間の中央値の差の 95% 信頼区間における標準製剤の中央値に対する比は共に -0.20 ~ +0.20 の範囲内であった。以上より、両製剤は薬力学的に同等/同質であることが確認された。

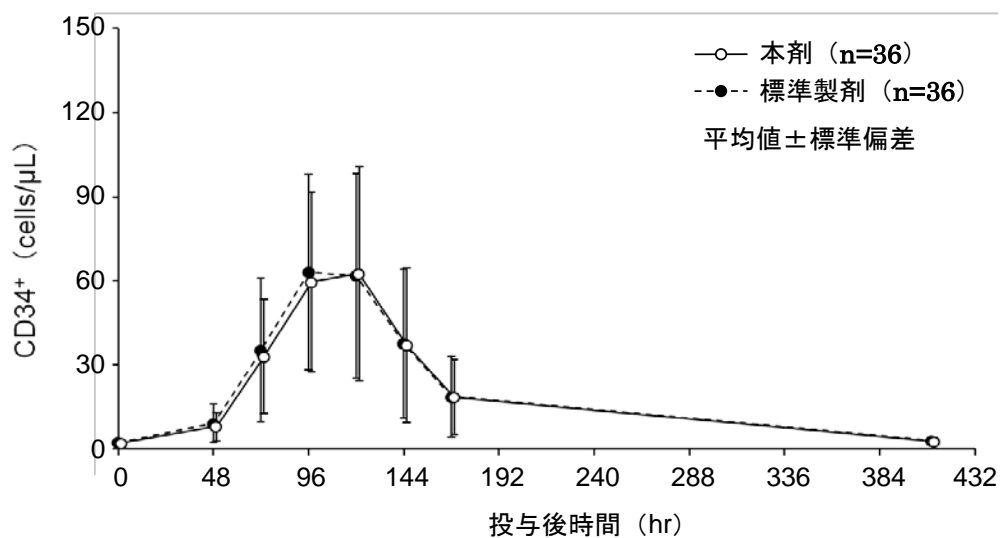


反復皮下投与後の ANC 推移

反復皮下投与時のANC薬力学的パラメータ

	ANC C _{max} (× 10 ² cells / μ L)	ANC t _{max} (hr)	ANC AUC ₀₋₄₁₀ (× 10 ² cells · hr / μ L)
本剤	410.58 ± 85.55	106.7 ± 24.0	55,285.89 ± 11,541.81
標準製剤	420.15 ± 86.87	111.3 ± 20.0	55,893.02 ± 11,465.37

平均値±標準偏差 (各36例)



反復皮下投与後の平均 CD34+ 推移

反復皮下投与時の CD34⁺薬力学的パラメータ

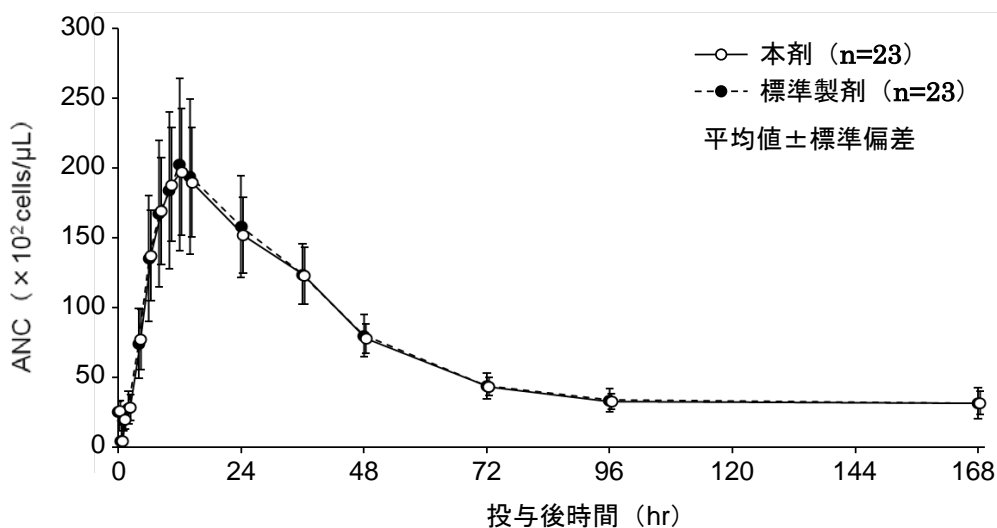
	CD34 ⁺ C _{max} (cells / μL)	CD34 ⁺ t _{max} (hr)	CD34 ⁺ AUC ₀₋₄₁₀ (cells · hr / μL)
本剤	68.333 ± 36.724	108.0 ± 13.5	7,751.13 ± 4,172.68
標準製剤	69.945 ± 37.684	108.0 ± 12.2	7,977.11 ± 4,525.13

平均値 ± 標準偏差 (各 36 例)

③ 単回点滴静注⁹⁾

二重盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 200 μg/m² 又は標準製剤 200 μg/m² を 10 時間以上の絶食後に 30 分かけて単回点滴静注し、末梢血中の ANC を経時的に測定した。なお、休業期間は第 I 期の投与後 21 日間以上とした。

ANC C_{max} の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 95%信頼区間は log(0.80)~log(1.25) の範囲内であり、また、ANC t_{max} の実測値について、製剤間の中央値の差の 95%信頼区間における標準製剤の中央値に対する比は -0.20 ~ +0.20 の範囲内であった。以上より、両製剤は薬力学的に同等/同質であることが確認された。



単回点滴静注後の ANC 推移

単回点滴静注時の ANC 薬力学的パラメータ

	ANC C _{max} (×10 ² cells / μL)	ANC t _{max} (hr)	ANC AUC ₀₋₁₆₈ (×10 ² cells · hr / μL)
本剤	206.77 ± 39.66	12.3 ± 1.1	11,017.21 ± 1,625.73
標準製剤	203.60 ± 61.01	12.2 ± 0.8	11,219.75 ± 2,324.71

平均値 ± 標準偏差 (各 23 例)

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 単回皮下投与比較試験⁶⁾

本剤 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を単回皮下投与したときの ANC は投与 25.2 時間後に C_{max} ($252.06 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) に達し、投与 168 時間後には $26.12 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$ と初回投与前の値 ($26.28 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) まで低下した。このとき、CD34⁺ は投与 81.8 時間後に C_{max} ($9.323 \text{ cells} / \mu\text{L}$) に達し、投与 338 時間後には $2.135 \text{ cells} / \mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($2.190 \text{ cells} / \mu\text{L}$) まで低下した。

「VI. 2. (2) 3) ①単回皮下投与」の項参照

2) 反復皮下投与比較試験⁷⁾

本剤 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 5 日間反復皮下投与したときの ANC は初回投与 106.7 時間後に C_{max} ($410.58 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) に達し、投与 410 時間後には $27.69 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$ と初回投与前の値 ($31.18 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) まで低下した。このとき、CD34⁺ は投与 108.0 時間後に C_{max} ($68.333 \text{ cells} / \mu\text{L}$) に達し、初回投与 168 時間後には $18.496 \text{ cells} / \mu\text{L}$ であったが、投与 410 時間後には $2.792 \text{ cells} / \mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($2.186 \text{ cells} / \mu\text{L}$) まで低下した。

「VI. 2. (2) 3) ②反復皮下投与」の項参照

3) 単回静脈内投与比較試験⁸⁾

本剤 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を単回静脈内投与したときの ANC は投与 12.0 時間後に C_{max} ($235.88 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) に達し、投与 168 時間後には $33.88 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($30.56 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) まで低下した。

4) 単回点滴静注比較試験⁹⁾

本剤 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を単回点滴静注したときの ANC は投与 12.3 時間後に C_{max} ($206.77 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) に達し、投与 168 時間後には $29.52 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$ へと初回投与前の値 ($26.25 \times 10^2 \text{ cells} / \mu\text{L}$) まで低下した。

「VI. 2. (2) 3) ③単回点滴静注」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

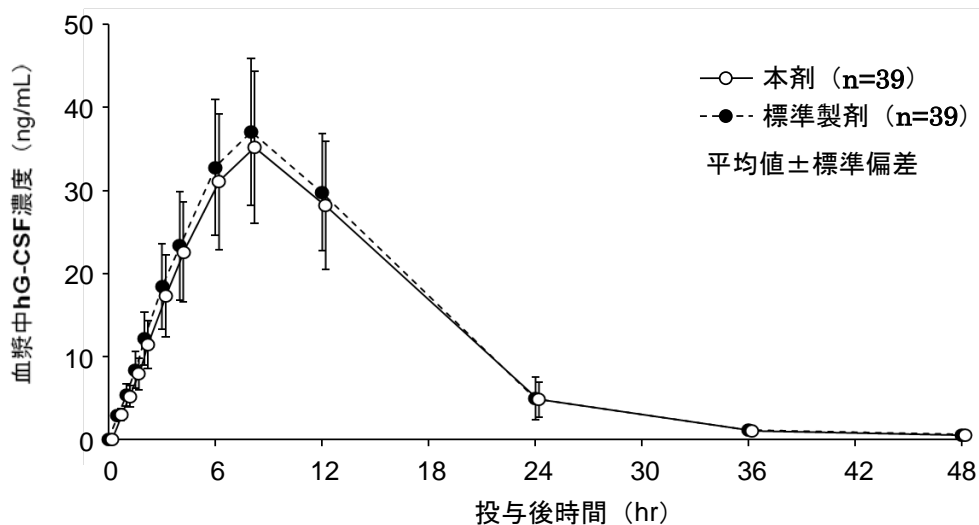
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回皮下投与⁶⁾

非盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 400 μ g/m² 又は標準製剤 400 μ g/m² を 10 時間以上の絶食後に単回皮下投与し、血漿中の hG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。なお、休薬期間は第 I 期の投与後 21 日間以上とした。AUC₀₋₄₈、C_{max} の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 90% 信頼区間は共に log(0.80)~log(1.25) の範囲内であったことから、薬物動態学的に両製剤の同等性が確認された。



単回皮下投与後の平均血漿中 hG-CSF 濃度推移

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT ^注 (hr)
本剤	534.59 ± 120.91	35.48 ± 9.08	7.9 ± 1.2	6.58 ± 1.42	11.48 ± 1.09
標準製剤	562.02 ± 116.33	37.49 ± 8.69	8.2 ± 1.2	7.02 ± 1.64	11.43 ± 1.05

注: MRT (Mean residence time) : 平均滞留時間

平均値 ± 標準偏差 (各 39 例)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータにおける製剤間の平均値の差の90%信頼区間

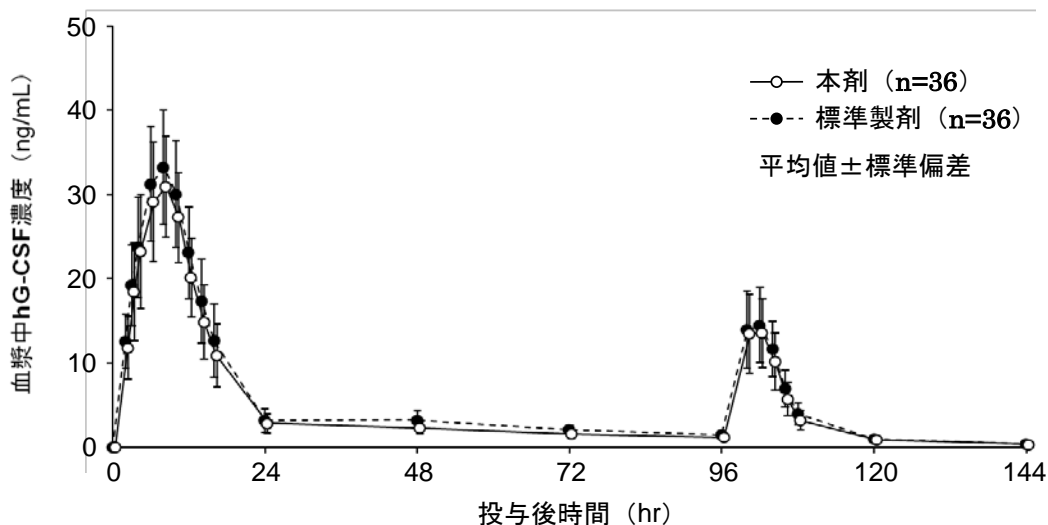
	AUC ₀₋₄₈ (対数変換値)	C _{max} (対数変換値)
本剤の平均値	2.7165	1.5354
標準製剤の平均値	2.7402	1.5619
製剤間の平均値の差	log(0.9470)	log(0.9408)
製剤間の平均値の差の90%信頼区間	log(0.9098)~log(0.9857)	log(0.8900)~log(0.9944)

2) 反復皮下投与⁷⁾

二重盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 400 μg/m² 又は標準製剤 400 μg/m² を 1 日 1 回 5 日間、反復皮下投与 (day1 および day5 は 10 時間の絶食後) し、血漿中の hG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。なお、休薬期間は第 I 期の投与終了後 28 日間以上とした。

いずれの製剤においても、投与後 6~10 時間に C_{max} へ達し、ほぼ同様な推移を示した。24 時間から 96 時間までの推移は減少傾向がみられ、また、投与後 96~120 時間の推移は投与 0~24 時間の推移より低くなる傾向が認められた。

AUC₀₋₂₄、C_{max 0-24} の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 90% 信頼区間は共に log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であったことから、薬物動態学的に両製剤の同等性が確認された。



反復皮下投与後の平均血漿中 hG-CSF 濃度推移

反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max 0-24} (ng/mL)	t _{max 0-24} (hr)	t _{1/2 0-24} (hr)
本剤	381.30 ± 69.92	31.89 ± 6.46	7.5 ± 1.1	4.17 ± 0.62
標準製剤	419.59 ± 80.95	33.91 ± 6.90	7.9 ± 1.3	4.05 ± 0.65

平均値 ± 標準偏差 (各 36 例)

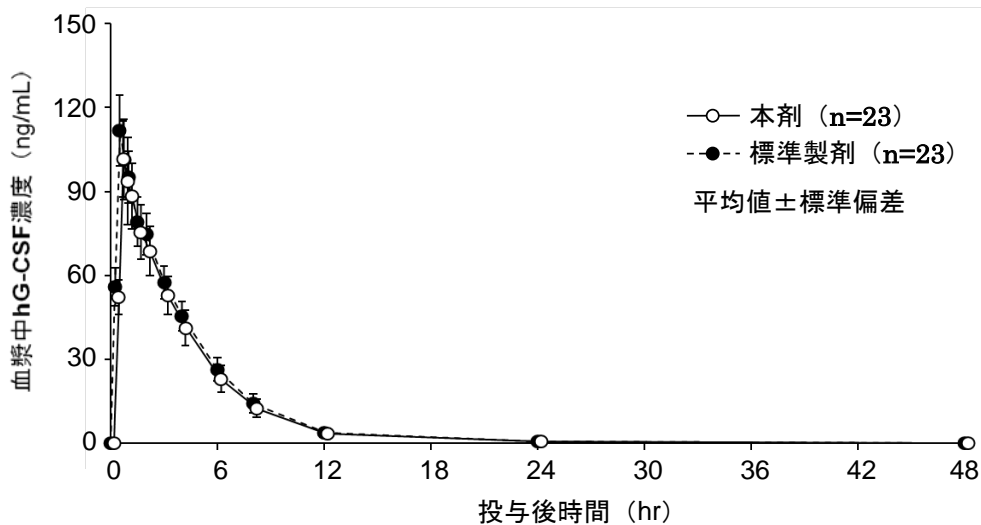
反復皮下投与時の薬物動態パラメータにおける製剤間の平均値の差の90%信頼区間

	AUC ₀₋₂₄ (対数変換値)	C _{max 0-24} (対数変換値)
本剤の平均値	2.5746	1.4955
標準製剤の平均値	2.6152	1.5195
製剤間の平均値の差	log(0.9107)	log(0.9461)
製剤間の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8570)~log(0.9677)	log(0.8763)~log(1.0214)

3) 単回点滴静注⁹⁾

二重盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性を対象に本剤 200 μg/m² 又は標準製剤 200 μg/m² を 10 時間以上の絶食後に 30 分間かけて単回点滴静注し、血漿中の hG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。

AUC₀₋₄₈ の対数変換値について、製剤間の平均値の差の 90%信頼区間は log(0.80)~log(1.25) の範囲内であり、両製剤の同等性が確認された。



単回点滴静注後の平均血漿中 hG-CSF 濃度推移

単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)
本剤	420.64±61.77	101.99±13.30	4.99±2.30	3.94±0.51
標準製剤	463.54±55.08	112.11±12.48	4.87±1.98	4.12±0.75

平均値±標準偏差 (各 23 例)

単回点滴静注時の薬物動態パラメータにおける製剤間の
の平均値の差の90%信頼区間

	AUC ₀₋₄₈ (対数変換値)
本剤の平均値	2.6186
標準製剤の平均値	2.6619
製剤間の平均値の差	log(0.9051)
製剤間の平均値の差の90%信頼区間	log(0.8690)~log(0.9426)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹⁸⁾

単回皮下投与時および単回点滴静注時の結果から算出した皮下投与時における本剤の生物学的利用率は63.5%であった。

(4) 消失速度定数^{6,7,8,9)}

健康被験者を対象とした臨床薬理試験における消失速度定数

投与被験者 (例数)	用法 / 用量	Kel ^注 (/hr)
健康成人男性 (39 例)	単回皮下 / 400 μ g/m ²	0.10889 \pm 0.01780
健康成人男性 (36 例)	1 日 1 回 5 日間、反復皮下 / 400 μ g/m ²	(投与 1 日目) 0.16994 \pm 0.02470
		(投与 5 日目) 0.06710 \pm 0.01391
健康成人男性 (11 例)	単回静脈内 / 200 μ g/m ²	0.07001 \pm 0.00817
健康成人男性 (23 例)	単回点滴静注 / 200 μ g/m ²	0.16681 \pm 0.06713

注:Kel (Elimination rate constant) : 消失速度定数

平均値 \pm 標準偏差

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
2. 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者 [芽球が増加することがある。]

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 全ての効能・効果に対する注意

- 1) 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。
- 2) 過敏症等の反応を予測するために、使用に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 3) 本剤投与により**骨痛、腰痛等**が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。また、末梢血幹細胞の動員ドナー（ドナー）では本剤投与により**骨痛、腰痛等**が高頻度にかかることから非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。
- 4) 本剤投与により**脾腫、脾破裂**が発現することがある。（「(1) 重大な副作用」5) 脾腫・脾破裂の項参照）

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意

- 1) ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。また、末梢血幹細胞の採取に伴い全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。
- 2) ドナーへの本剤の使用に際してはドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから科学的データを収集中であることを十分に説明し同意を得てから使用すること。
- 3) 本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 4) ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前に HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1、-2、HTLV-I 抗体及び梅毒血清学的検査を行い、いずれも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。
- 5) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後 5,000~10,000/mm³ 以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。
- 6) 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に**血小板減少**が現れることがあるので十分注意すること。また、高度な**血小板減少**がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
- 7) 末梢血幹細胞採取終了 1~2 週後に**白血球（好中球）減少**が現れることがあるので十分注意すること。

(3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意

- 1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。
- 2) 急性骨髄性白血病患者（がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合）では本剤の使用に先立ち、採取細胞について *in vitro* 試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、**芽球の増加**が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

(4) HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者に対しては、投与期間は 2 週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも 6 週間を限度とする (本剤を 6 週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない)。投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること (顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある)。また、本剤を 1 週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤投与により HIV が増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。

(5) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意

骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について *in vitro* で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。

(6) 先天性好中球減少症に対する注意

本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

- (1) 2) 平成 28 年 9 月 13 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づき、全ての G-CSF 製剤において「皮膚反応試験」に関する記載を削除した。

- (2) 6) 健康成人を対象とした反復皮下投与比較試験において、血小板数減少が本剤投与時、標準製剤投与時でそれぞれ 2.6% (1/38 例)、5.0% (2/40 例) に認められた。重症度はいずれも軽度で、全て無処置で回復した。

なお、健康ドナーに対する G-CSF 併用アフエレーシス施行例における血小板減少症の報告では、G-CSF 投与による血小板減少の原因として、①G-CSF 投与により好中球が活性化された結果、好中球から血小板活性化因子等が放出され、血小板代謝が亢進し、血小板数が減少する、あるいは、②G-CSF 投与により顆粒球系造血の亢進に伴い巨核球系造血が抑制された結果、血小板が減少することがあげられる¹⁹⁾と記載されている。

- (2) 7) 健康成人を対象とした単回皮下投与比較試験において、本剤投与時、標準製剤投与時の白血球 (好中球) 減少の有害事象の発現率は、好中球数減少がそれぞれ 0% (0/39 例)、2.5% (1/40 例) であり、両剤投与時の発現率に大きな違いはなかった。標準製剤投与時の好中球数減少は、投与終了 21 日後の発現であり、重症度は中等度、無処置で回復した。白血球減少は両剤投与時のいずれにおいても認められなかった。

健康成人を対象とした反復皮下投与比較試験において、本剤投与時、標準製剤投与時の白血球 (好中球) 減少の有害事象の発現率は、好中球数減少がそれぞれ 7.9% (3/38 例)、10.0% (4/40 例)、白血球数減少がそれぞれ 5.3% (2/38 例)、12.5% (5/40 例) であり、両剤投与時の発現率に大きな違いはなかった。重症度は、両剤投与時のいずれにおいても、好中球数減少がすべて重度、白血球数減少がすべて中等度であった。好中球数減少の発現日は、本剤投与時の 3 例はすべて投与終了 6 日後、標準製剤投与時の 4 例は 6 日後、13 日後、各 2 例、

白血球数減少の発現日は、本剤投与時の2例はそれぞれ6日後、13日後、標準製剤投与時の5例は6日後3例、13日後2例でいずれも投与終了後の発現であり、すべて無処置で改善または回復した。なお、G-CSF投与後の好中球数減少の発現機序の詳細は明らかになっていないが、投与終了後に発現していることから、G-CSF投与による急激な顆粒球系の造血刺激後のリバウンドによると考えられるとの報告²⁰⁾がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

乳癌化学療法による好中球減少症患者を対象とした国内臨床試験において104例中79例(76.0%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、腰痛・背部痛63例(60.6%)、骨痛10例(9.6%)、関節痛6例(5.8%)、頭痛5例(4.8%)等であった。主な臨床検査値異常変動はALT(GPT)上昇9例(8.7%)、AST(GOT)上昇6例(5.8%)等であった。(承認時)

[解説]

本剤を皮下投与した化学療法(FEC療法)施行後の乳癌患者を対象とした臨床試験の成績に基づき記載した。副作用発現頻度一覧表は、別表(p48)を参照下さい。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 間質性肺炎

間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) 急性呼吸窮迫症候群

急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

4) 芽球の増加

急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。

5) 脾腫・脾破裂

脾腫、脾破裂が発現することがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 毛細血管漏出症候群

毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低血圧、低アルブミン血症、浮腫、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）

大型血管の炎症が発現することがあるので、発熱、CRP上昇、大動脈壁の肥厚等が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

(1) 1) 健康成人対象臨床薬理試験において、投与速度に関連したと思われる重篤なアナフィラキシー様反応が認められた症例が報告された。

単回静脈内投与比較試験（1分間で静脈内投与）において、本剤投与時（12例）に、アナフィラキシー様反応が1例認められた（因果関係：多分関連あり）。本例は本剤投与約20分後より息苦しさを認め、約30分後に重篤な血圧低下（50台/20～30 mmHg）を認めた。酸素吸入および塩酸エピネフリンの筋肉内投与を実施し、本剤投与約40分後には症状改善が確認された。抗G-CSF抗体については、本剤投与前、治験中止時（投与3時間後）、追跡調査（投与13日後、投与22日後）に測定したが、いずれも陰性であった。また、本剤投与前、治験中止時（投与3時間後）、退所時（投与3日後）、追跡調査時（投与13日後）に非特異的IgE抗体検査を実施したが、治験中止時、退所時、追跡調査時の値はいずれも本剤投与前の値以下であった。

本剤投与時に、アナフィラキシー様反応が認められたが、本剤投与後の抗G-CSF抗体は陰性で、また、本剤投与後のIgE値は高値であったが投与前の値以下であったことから、抗体の関与は極めて低く、抗体が関与する狭義の「アナフィラキシー」ではないと考えられた。

一方、rG-CSF製剤の投与により、静脈内投与直後にショック様症状が発現した症例で、点滴静注に変更したところ症状の発現が認められなかったことが報告されており²¹⁾、標準製剤の添付文書の適用上の注意の項には、「静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。」と記載されている。

本剤投与時に認められたアナフィラキシー様反応と標準製剤投与時に報告されているショック様症状を比較したところ、両事象は事象名が異なるが、両者の薬剤投与後の発現時期（本剤投与時：約20分後、標準製剤投与時：約15分後、約20分後）はほぼ同じで、いずれも処置を要する血圧低下を発現していることから、類似した事象であると考えられた。（「VIII. 14. 適用上の注意」の項(3)参照）

平成28年9月13日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づき、重要な基本的注意に記載されていた「アナフィラキシー」について、重大な副作用の項に追加記載を行った。

(3) その他の副作用

	5%以上 ^{注)}	5%未満 ^{注)}	頻度不明
皮膚		発疹	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群等)、発赤
筋・骨格	腰痛・背部痛、骨痛、関節痛	筋肉痛	胸痛、四肢痛
消化器		口内炎、悪心	嘔吐
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇		肝機能異常
血液			血小板減少、白血球増加症
腎臓			糸球体腎炎
その他		頭痛、倦怠感、発熱、動悸	浮腫、血清クレアチニン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、尿酸上昇、CRP 上昇

注) 発現頻度は、承認時までの臨床試験 (乳癌化学療法による好中球減少症) の成績より算出した。

【解説】

本剤を皮下投与した化学療法 (FEC 療法) 施行後の乳癌患者を対象とした臨床試験の成績に基づき記載した。副作用発現頻度一覧は、下記の「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照下さい。

また、乳癌患者試験で認められなかった副作用で、標準製剤に認められた副作用を頻度不明欄に記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

乳癌患者対象試験

●副作用発現頻度一覧表 (承認時までの集計)

安全性評価対象例数	104 例
副作用発現例数 (%)	79 例 (76.0%)

副作用 ^a	発現例数	発現率 (%)
背部痛	63	60.6
骨痛	10	9.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9	8.7
関節痛	6	5.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	5.8
頭痛	5	4.8
発疹	4	3.8
筋肉痛	3	2.9
悪心	2	1.9
口内炎	2	1.9
倦怠感	2	1.9
発熱	2	1.9
陰部ヘルペス	1	1.0

副作用	発現例数	発現率 (%)
ヘルペスウイルス感染	1	1.0
好中球減少症	1	1.0
眼痛	1	1.0
動悸	1	1.0
口腔咽頭痛	1	1.0
上腹部痛	1	1.0
下痢	1	1.0
歯肉痛	1	1.0
肛門周囲炎	1	1.0
肝障害	1	1.0
爪の障害	1	1.0
熱感	1	1.0

a: MedDRA/J Ver.14.0

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項 1. 参照

「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」の項を参照

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (1) 2) 参照

「Ⅷ. 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項 1) 参照

9. 高齢者への投与

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
[高齢者では、一般に生理機能（造血機能、肝機能、腎機能等）が低下している。]

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望ましい（使用経験が少ない）。
- (2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

【解説】

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 使用する際は、トップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (2) 調製時
点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (3) 投与時
静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。
- (4) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

〔解説〕

- (1) 一般的な注意事項として設定した。
- (2) 標準製剤に合わせ設定した。
- (3) 健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。
なお、健康成人対象臨床薬理試験において、投与速度に関連したと思われる重篤なアナフィラキシー様反応が認められた症例が報告された（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（1）2）を参照下さい）。
- (4) 一般的な注意事項として設定した。

15. その他の注意

- (1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。
- (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常がみられたとの報告がある。
- (3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。
- (4) 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。海外のドナーにおいては、心不全、血管炎、脳血管障害、片頭痛、下痢、難聴、地中海型サラセミア、鎌状赤血球クライシス、痛風、高血糖、軟骨障害、虚血性心疾患、心筋炎、無月経、肺出血及び腎癌が有害事象として報告されている。
- (5) 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある。
- (6) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

〔解説〕

健康成人対象臨床薬理試験および乳癌患者対象試験成績より、本剤と標準製剤の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、標準製剤に合わせフィルグラスチム製剤に共通の注意事項として設定した。

16. その他

「フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」の安全性情報について

バイオ後続品は一般に先行バイオ医薬品との有効成分の同一性を実証することが困難という性質を有していること、また、特に免疫原性の問題等において後発医薬品と異なる要素がありうることから、低分子医薬品の「後発医薬品（ジェネリック医薬品）」とは位置づけが異なり、厚生労働省の通知*において、製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査する必要があると定められております。

* 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）

本剤は「グラン®:協和キリン株式会社」のバイオ後続品であるため、その特性から、安全性情報取得のため、通常の自発報告による副作用の収集の他、製造販売後調査(使用成績調査および特定使用成績調査(長期使用))を行いました^{12,13)}。

また、本剤のご使用時に、特に免疫原性に起因すると考えられる症状（薬効低下、過敏性反応）が見られ抗体産生が疑われる場合には、必要に応じ抗体検査を行うことが可能ですので弊社医薬情報担当者（MR）にご連絡をお願いいたします。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験
該当資料なし

(4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回静脈内投与毒性試験²²⁾

1 群あたり雌雄各 5 例の Crl:CD (SD) ラットに、フィルグラスチム BS を 500 および 5,000 μ g/kg、単回静脈内投与したところ、雌雄ともに死亡例は認められず、一般状態、体重および剖検においても異常はみられなかった。
以上より、単回静脈内投与におけるフィルグラスチム BS の概略の致死量は 5,000 μ g/kg 超と推定された。

2) ラット単回皮下投与毒性試験²³⁾

1 群あたり雌雄各 5 例の Crl:CD (SD) ラットに、フィルグラスチム BS を 500 および 5,000 μ g/kg、単回皮下投与したところ、雌雄ともに死亡例は認められず、一般状態、体重および剖検においても異常は認められなかった。
以上より、単回皮下投与におけるフィルグラスチム BS の概略の致死量は 5,000 μ g/kg 超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験²⁴⁾

1 群あたり雌雄各 10 例の Crl:CD (SD) ラットに、フィルグラスチム BS を 1、10 および 100 μ g/kg、対照群には溶媒をそれぞれ 28 日間反復静脈内投与した。フィルグラスチム BS 1 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞の髄外造血（脾臓）、10 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞の造血亢進（大腿骨、胸骨）、巨核球の髄外造血（脾臓）および脾臓の変化（重量増加、被膜炎、マクロファージの増加）、100 μ g/kg の投与により顆粒球系細胞（肝臓）および赤芽球系細胞（脾臓、肝臓）の髄外造血、白血球パラメータの変動（白血球数および好中球数の増加、リンパ球比率の減少など）、赤血球産生亢進を示唆する変化（網状赤血球比率、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の増加）、骨病変（破骨細胞の増加、新生骨形成など）、アルカリフォスファターゼの増加ならびに血清たん白分画の変動（アルブミン/グロブリン比およびアルブミン濃度の減少、 α_2 -グロブリン比率および β -グロブリン比率の増加）などが認められた。顆粒球系細胞の髄外造血および造血亢進ならびに白血球パラメータの変動は、フィルグラスチム BS の薬理作用に基づく変化と考えられたことから、無毒性量の推定根拠から除外した。10 μ g/kg 以上の投与により、雌雄の脾臓において巨核球の髄外造血、重量増加などの毒性変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1 μ g/kg と推定された。抗体価測定では、全例においてフィルグラスチム BS に対する抗体の産生は認められなかった。

2) ラット 28 日間反復皮下投与毒性試験²⁵⁾

1 群あたり雌雄各 10 例の Crl:CD (SD) ラットに、フィルグラスチム BS を 1、10 および 100 μ g/kg、標準製剤を 10 および 100 μ g/kg、対照群には溶媒をそれぞれ 28 日間反復皮下投与した。フィルグラスチム BS の 1 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞および赤芽球系細胞の髄外造血（脾臓）、白血球パラメータ（好中球数など）の増加および脾臓の変化（被膜炎）、10 μ g/kg 以上の投与により顆粒球系細胞の造血亢進（大腿骨、胸骨）、白血球パラメータの変動（白血球数の増加、リンパ球比率の減少など）、巨核球の髄外造血（脾臓）、脾臓の変化（重量増加、マクロファージの増加など）、赤血球産生亢進を示唆する変化（網状赤血球比率および平均赤血球容積の増加）、骨病変（新生骨形成など）および血清たん白分画の変動（ β -グロブリン比率の増加）、100 μ g/kg の投与により摂餌量の減少、顆粒球系細胞および赤芽球系細胞の髄外造血（肝臓）、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の減少、骨病変（破骨細胞の増加、後肢踵骨における骨吸収を伴った後肢腫脹、周辺部の炎症性変化）およびアルカリフォスファターゼの増加などが認められた。顆粒球系細胞の造血亢進および髄外造血ならびに白血球パラメータの変動は、フィルグラスチム BS の薬理作用に基づく変化と考えられたことから、無毒性量の推定根拠から除外した。最低用量である 1 μ g/kg 以上の投与により、雄の脾臓において赤芽球系細胞の髄外造血および被膜炎などの毒性変化が認められ、雌では 10 μ g/kg 以上の投与により同様の変化がみられたことから、無毒性量は雄で 1 μ g/kg 未満、雌で 1 μ g/kg と推定された。回復評価試験では、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。抗体価測定では、フィルグラスチム BS の 1、10 および 100 μ g/kg 投与群においてそれぞれ 1、4 および 2 例に、標準製剤 10 μ g/kg 投与群の 1 例に抗薬物抗体の産生が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性試験（ラット）^{24,25)}

1 群あたり雌雄各 10 例の Crl:CD (SD) ラットに、フィルグラスチム BS を 1、10 および 100 μ g/kg、対照群には溶媒をそれぞれ投与した 28 日間反復静脈内投与毒性試験および、フィルグラスチム BS を 1、10 および 100 μ g/kg、標準製剤を 10 および 100 μ g/kg、対照群には溶媒をそれぞれ 28 日間反復皮下投与毒性試験において、投与部位の一般状態観察、剖検およ

び病理組織学的検査を実施した。反復静脈内投与では、投与期間を通してフィルグラスチム $100 \mu\text{g/mL}$ の投与液濃度においても投与部位に変化は認められなかった。反復皮下投与では、対照群（溶媒投与）の 10 例中 1～3 例において投与部位に軽度の出血、線維化、リンパ球浸潤又は肉芽組織形成がみられ、フィルグラスチム BS および標準製剤の $100 \mu\text{g/mL}$ の投与液濃度においても、対照群と同じ種類の変化が 10 例中 1～4 例で同程度に認められた。以上より、フィルグラスチム BS は反復静脈内および反復皮下投与毒性試験において、 $100 \mu\text{g/mL}$ までの投与液濃度において投与部位に対する局所刺激性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」: 処方箋医薬品
 フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」: 処方箋医薬品
 フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」: 処方箋医薬品
 (注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分 : フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続1] : 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 2年 (安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光下、凍結を避け、10℃以下に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

先天性好中球減少症に対し、本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (6) 参照

(3) 調剤時の留意点について

シリンジの取扱い上の注意

- ① プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。
- ② できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取りださないこと。
- ③ シリンジ先端部のトップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められたときは使用しないこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」 : 1 シリンジ、10 シリンジ
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」 : 1 シリンジ、10 シリンジ
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」 : 1 シリンジ、10 シリンジ

7. 容器の材質

ガラス製シリンジ (バレル: ガラス、プランジャーロッド: ポリプロピレン、トップキャップ
およびガスケット: クロロブチルゴム)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: グラン注射液 75、グラン注射液 150、グラン注射液 M300、
グランシリンジ 75、グランシリンジ 150、グランシリンジ M300
同 効 薬: ミリモスチム、ナルトグラスチム (遺伝子組換え)、レノグラスチム (遺伝子組換え)

9. 国際誕生年月日

2012 年 11 月 21 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日: 2012 年 11 月 21 日

承認番号:

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」 : 22400AMX01419000

フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」 : 22400AMX01420000

フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」 : 22400AMX01421000

11. 薬価基準収載年月日

2013 年 5 月 31 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」	122461001	3399408G1031	622246101
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」	122462701	3399408G2038	622246201
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」	122463401	3399408G3034	622246301

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 伊藤善啓 他：炎症と免疫 5 (4), 398-404 (1997)
- 2) 宮本敏浩 他：血液・免疫・腫瘍 8 (3), 292-296 (2003)
- 3) 矢後和夫 他：病院薬学 22 (4), 359-363 (1996)
- 4) 矢後和夫 他：病院薬学 24 (6), 697-703 (1998)
- 5) 持田製薬販売社内資料 (臨床薬理試験－乳癌患者におけるがん化学療法による好中球減少症に対する好中球数回復作用の検討－)
- 6) 持田製薬販売社内資料 (臨床薬理試験－単回皮下投与比較試験－)
- 7) 持田製薬販売社内資料 (臨床薬理試験－反復皮下投与比較試験－)
- 8) 持田製薬販売社内資料 (臨床薬理試験－単回静脈内投与比較試験－)
- 9) 持田製薬販売社内資料 (臨床薬理試験－単回点滴静注比較試験－)
- 10) 富永健 他：Biotherapy 8 (12), 1503-1516 (1994)
- 11) 上坂浩之 著：医薬開発のための臨床試験の計画と解析, p218-225,朝倉書店 (2006)
- 12) 手嶋司 他：癌と化学療法 44 (9), 775-782 (2017)
- 13) 手嶋司 他：薬理と治療 47 (4), 593-605 (2019)
- 14) 田中哲二 著：外来がん化学療法を安全に実施するための”テラーメイド G-CSF 療法” 20-23, 先端医学社 (2009)
- 15) 持田製薬販売社内資料 (薬理試験－顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) 依存性細胞における増殖促進作用の検討－)
- 16) 持田製薬販売社内資料 (薬理試験－正常ラットにおける末梢血好中球数に対する作用の検討－)
- 17) 持田製薬販売社内資料 (薬理試験－好中球減少症モデルマウスにおける有効性の検討－)
- 18) 持田製薬販売社内資料 (臨床薬理試験－生物学的利用率－)
- 19) Okamoto S, et al. : Bone Marrow Transplant. 18 (29), 482-483 (1996)
- 20) 大西明弘 他：臨床血液 41 (3), 198-205 (2000)
- 21) 太田健介 他：Int. J. Hematol. 54 (Suppl.1), 228 (1991)
- 22) 持田製薬販売社内資料 (毒性試験－ラットにおける単回静脈内投与毒性試験－)
- 23) 持田製薬販売社内資料 (毒性試験－ラットにおける単回皮下投与毒性試験－)
- 24) 持田製薬販売社内資料 (毒性試験－ラットにおける 28 日間反復静脈内投与毒性試験－)
- 25) 持田製薬販売社内資料 (毒性試験－ラットにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験－)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. その他の関連資料
該当資料なし